PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 7/48

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 98/44903

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

15. Oktober 1998 (15.10.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/02013

- (22) Internationales Anmeldedatum:
- 7. April 1998 (07.04.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 14 765.8

10. April 1997 (10.04.97)

DE

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; D-64271 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIES, Berthold [DE/DE]; Bahnhofstrasse 27, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). RITTER, Wolfgang [DE/DE]; Am Bandenfeld 74, D-42781 Haan (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: USE OF LOW MOLECULAR OLIGOMER ESTERS OF α-HYDROXY ACIDS AND/OR AROMATIC OF ο-HYDROXY ACIDS IN COSMETIC FORMULATIONS
- (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NIEDERMOLEKULAREN, OLIGOMEREN ESTERN VON α -HYDROXYSÄUREN UND/ODER AROMATISCHEN 0-HYDROXYSÄUREN IN KOSMETISCHEN FORMULIERUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to the use of low molecular oligomer esters of α -hydroxy acids and/or aromatic o-hydroxy acids in cosmetic formulations, wherein the corresponding α -hydroxy acid and/or aromatic o-hydroxy acid is controllably released by hydrolysis during use.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen, wobei die entsprechende α -Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure während der Anwendung durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

						~-	
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island .	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	$\mathbf{z}\mathbf{w}$	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	\mathbf{SG}	Singapur		

WO 98/44903 PCT/EP98/02013

Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen.

10

15

In den letzten Jahren wurden die α-Hydroxysäuren, kurz "AHA" genannt, in der modernen Kosmetologie verstärkt in ihrer Wirkung untersucht und als Anti-Aging-Substanz eingesetzt. Im deutschen Sprachgebrauch werden diese Säuren oft auch als Fruchtsäuren bezeichnet, ein Name, der auf ihr natürliches Vorkommen hindeutet. Zu den wichtigsten Fruchtsäuren werden beispielsweise Glykolsäure (aus Zuckerrohr), Milchsäure (aus Sauermilch), Zitronensäure (aus Zitrusfrüchten), Weinsäure (aus Wein), Äpfelsäure (aus Äpfeln) oder auch die Brenztraubensäure (aus Papayafrüchten) gezählt. Aber auch die aromatischen o-Hydroxysäuren, wie z.B. die Salicylsäure, weisen die gleichen Effekte auf.

20

25

Die klinische und therapeutische Wirkung dieser AHA wurde erstmalig während der 80er Jahre untersucht und seit dieser Zeit wurden sie von Dermatologen in Konzentrationen von mehr als 12 % zur Behandlung extrem trockener Haut und chronischer Ekzeme eingesetzt. Dabei wurde nun festgestellt, daß diese Säuren weitere Effekte auf die Haut haben. Die Haut wurde während dieser Behandlung glatter, weicher, Unreinheiten verschwanden und die Haut machte einen gesünderen Eindruck.

Die AHA wirken wohl in sofern, daß sie die leimartige Substanz, die die äußeren Epidermisschichten zusammenhält, aufweichen. Dadurch beschleunigt sich die normale Abschilferung der abgestorbenen Hautzellen, und feine Oberflächenfältchen werden dadurch geglättet.

5

Auch die Salicylsäure, die ebenfalls schon lange zur Behandlung von Akne, Psoriasis, Warzen oder Schuppen eingesetzt wird, hat als keratolytisch und keratoplastisch wirkende Substanz in der Kosmetik eine große Bedeutung, da ihre Anwendung ein mildes Peeling der Haut bewirkt.

10

So überschwemmen nun eine Vielzahl kosmetischer Produkte den Markt, die solche AHA oder auch aromatische o-Hydroxysäuren enthalten und die als Antifaltencreme oder Anti-Aging Produkt oder als Produkt zur Regenerierung der Haut positioniert sind.

20

25

15

Eine weitere Theorie zur Wirkungsweise der α -Hydroxysäuren und aromatischen o-Hydroxysäuren neben dem schon beschriebenen Hautpeeling besteht jedoch in der Auffassung, daß die AHA nur eine Irritation der Haut bewirken, was zu einer leichten Anschwellung der Haut führt, und somit zur Glättung führt. Sollte wirklich dieser Effekt hinter den Anti-Aging Resultaten stecken, so müssen der Einsatz dieser freien Säuren und deren Vorteile schwer in Frage gestellt werden, vor allem im Hinblick auf den Langzeiteffekt.

30

Die Einarbeitung der freien Säure in die kosmetischen Träger hat weitere Nachteile. Einerseits kann der relativ niedrige pH-Wert zu erheblichen Unverträglichkeitsreaktionen führen, zweitens werden die gut wasserlöslichen Säuren schon kurz nach der Auftragung wieder ausgewaschen.

Wünschenswert wären also Produkte, die Derivate dieser AHA enthalten, die zunächst keine starke pH-Wert-Absenkung bewirken und aus welchen die AHA langsam über einen längeren Zeitraum freigesetzt würden.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, die in der Kosmetik gebräuchlichen AHA in eine Form zu bringen, die wasserunlöslich ist, primär zu keiner massiven Absenkung des pH-Wertes führt und aus der die wirksamen AHA über längere Zeit freigesetzt werden.

10

Es wurde nun gefunden, daß α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren zu wasserunlöslichen, oligomeren Produkten verestert werden können, die in Gegenwart von Wasser dann hydrolysieren und die monomeren AHA freisetzen können.

15

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen, wobei die entsprechende α -Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure während der Anwendung durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.

25

20

Grundsätzlich sind solche Polymere bzw. Oligomere bekannt. Beispielsweise ist bekannt, daß hochpolymere Ester ausgewählter niederer Hydroxysäuren, und zwar insbesondere der Milchsäure, hohe Körpervertäglichkeit besitzen und in der Operationstechnik beispielsweise als körperverträgliches und körperresorbierbares Fadenmaterial eingesetzt werden, das im Laufe von Wochen bzw. Monaten abgebaut und aus dem Körper ausgeschwemmt wird.

10

15

20

25

Oligomere Ester insbesondere der Milchsäure und/oder der Gykolsäure, die einen mittleren Oligomerisierungsgrad von bis zu 100 aufweisen, sind aus der DE 36 20 685 bekannt. Dort wird die Verwendung dieser Ester als resorbierbarer Träger und/oder Filmbildner in Mitteln zu Abdeckung menschlicher oder tierischer Haut beschrieben.

Jedoch ist nirgendwo die Verwendung solcher Oligomeren in kosmetischen Zubereitungen zum Zwecke der Freisetzung der freien Hydroxysäuren beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Oligomeren zeichnen sich durch einen mittleren Oligomerisierungsgrad der gewählten Säure bis zu etwa 30 und vorzugsweise bis zu etwa 10 aus.

Polyester-Oligomere aus Hydroxycarbonsäuren können im Prinzip unmittelbar durch Polykondensation der Hydroxycarbonsäuren bzw. Hydroxycarbonsäuregemische hergestellt werden, jedoch ist es zur gezielten Einstellung des Oligomerisierungsgrades sinnvoll, in bekannter Weise Coreaktanten zur Regulierung des Oligomerisierungsgrades zuzufügen, wobei hier in erster Linie ein- oder mehrwertige Alkohole oder organische Säuren in Betracht kommen können. Die beiden Ester bildenden Gruppen der Monomeren bzw. der Oligomeren, d.h. die Hydroxylgruppe einerseits und die Carboxylgruppe andererseits, bieten sich ja allgemein als reaktive Stellen dafür an.

Insbesondere kommen in bevorzugten Ausführungsformen Alkohole mit

bis zu 4, insbesondere mit bis zu 3 Hydroxylgruppen in Betracht, wobei

hier einerseits einwertige Alkohole besondere Bedeutung besitzen
können, andererseits zwei- und insbesondere dreiwertigen Alkoholen eine

Schlüsselstellung zukommen kann. Im zuletzt genannten Fall ist es

10

15

20

25

30

35

insbesondere das Glycerin, welches durch Umsetzung mit den AHA-Oligomeren zu außerordentlich vielgestaltigen Produkten führt. Beispiele für weitere geeignete Alkohole sind: Ethylenglycol, Propyenglycol, 1,3-Butylenglycol, Trimethylolpropan, niedermolekulare Polyethylengkykole, Polypropylenglykol, 1,5-Pentandiol oder auch höherwertige Alkohole.

Auf dem Gebiet der Mitverwendung von Carbonsäuren können einerseits physiologisch verträgliche Carbonsäuren, hier insbesondere Monocarbonsäuren interessant sein, aber auch poylfunktionelle Carbonsäuren, beispielsweise Di- oder Tricarbonsäuren.

Die Herstellung der oligomeren Hydroxycarbonsäuren bzw. ihrer Derivate erfolgt in an sich bekannter Weise. Selbstverständlich können in allen Fällen -d.h. sowohl bei den α-Hydroxcarbonsäuren als auch bei den Coreaktanten - nicht nur die jeweils freien reaktiven Komponenten der genannten Art, sondern auch solche Derivate eingesetzt werden, die in an sich bekannter Weise unter den Bedingungen der Veresterung bzw. Umesterung die gewünschten Polyester-Oligomeren bilden. Geeignet sind also beispielsweise die Ester der Hydroxysäuren, ferner wird man auch die leicht handhabbaren Dimerisationsprodukte z.B. der Milchsäure und/oder Glykolsäure, d.h. das Lactid und/oder das Glykolid, einsetzen.

Die Polykondensationsreaktion wird dabei üblicherweise durch Erhitzen der Ausgangsmaterialien auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, insbesondere eines Veresterungskatalystors, unter wasserfreien Bedingungen in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Menge und Art des verwendeten Katalysators bestimmen die Verfahrenstemperatur und die Dauer der

Umsetzung. Da der Umsatz der Reaktionen normalerweise nahezu 100 % beträgt, läßt sich durch die Zugabe der Reaktionsteilnehmer die Zusammensetzung der Endprodukte gut steuern. Dem Fachmann sind solche Polykondensationsreaktionen wohl bekannt. Eine detaillierte Aufzählung der verschiedensten Reaktionsbedingungen ist daher an dieser Stelle nicht notwendig.

Gegenstand der Erfindung sind auch niedermolekulare Oligomere enthaltend α-Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren,
hergestellt durch Umsetzung der monomeren α-Hydroxysäuren und/oder
aromatischen o-Hydroxysäuren bzw. deren reaktionsfähigen Derivate mit
ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder organischen Säuren, zur Verwendung in kosmetischen Formulierungen, wobei aus diesen Oligomeren
während der Anwendung die entsprechende α-Hydroxysäure und/oder
aromatische o-Hydroxysäure durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.

Als α-Hydroxysäuren und o-Hydroxysäuren kommen vorzugsweise die im Folgenden aufgeführten Verbindungen zur Verwendung: Glykolsäure und Milchsäure, die beide im Stoffwechsel des lebenden Organismus auftreten und vom Körper verarbeitet bzw. ausgeschieden werden können, wobei die Milchsäure dabei in Form ihres Racemats oder auch in Form ihrer optischen Antipoden oder als beliebige Gemische der optischen Antipoden Verwendung findet; Hydroxylbuttersäure, Hydroxyvaleriansäure, Zitronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Trimethylencarbonat, ε-Caprolacton, Salicylsäure, m-Hydroxybenzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Gallussäure, Traubensäure, Benzilsäure, Mandelsäure oder auch die Brenztraubensäure.

30

20

Ganz besonders bevorzugt werden dabei Glykolsäure und/oder Milchsäure bzw. ihre Dimerisationsprodukte eingesetzt.

In wichtigen Ausführungsformen dieser Erfindung werden sogenannte
Homooligomere verwendet. Dies bedeutet, daß nur eine einzige
α-Hydroxysäure oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate oder nur eine
einzige o-Hydroxysäure oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate, z.B.
allein die Milchsäure oder allein die Salicylsäure, zur Herstellung der
oligomeren Ester eingesetzt werden.

In einer weiteren, bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung werden sogenannte Heterooligomere verwendet. Dies bedeutet, daß bei der Polykondensationsreaktion zur Herstellung der oligomeren Produkte zwei oder mehrere unterschiedliche α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren eingesetzt werden. Es können daher auch Gemische von α -Hydroxysäuren und z.B. Salicylsäure als Monomere eingesetzt werden.

15

20

25

30

35

Besonders bevorzugte Oligomere werden beispielsweise aus folgenden Monomeren synthetisiert: Glycerin, Lactid und Glycolid; Ethylenglycol, Milchsäure und Glycolsäure; Propylenglycol, Lactid und Glycolid; Glycerin und Lactid; Glycerin, Glycolsäure und Hydroxylbuttersäure; Ethylenglycol und Hydroxyvaleriansäure; Glycerin und Milchsäureethylester; Glycerin, Trimethlyencarbonat und Glycolsäure; Ethylenglycol und Lactid; Ethylenglycol, Glycolsäure und Milchsäureethylester; Glycerin, Glycolsäure und ε-Caprolacton.

Dabei sieht das Produkt aus Glycerin, Lactid und Glycolid beispielsweise folgendermaßen aus:

15

20

25

30

35

$$H_2C - O - [-CO - CH(CH_3) - O - CO - CH_2 - O -]k--$$

$$|$$

$$HC - O - [-CO - CH(CH_3) - O - CO - CH_2 - O -]l--$$

$$|$$

$$H_2C - O - [-CO - CH(CH_3) - O - CO - CH_2 - O -]m--$$

wobei die Summe k+l+m vorzugsweise kleiner oder gleich 12 ist, besonders bevorzugt kleiner oder gleich 6 (bezogen auf Lactid).

Die Aufzählung der vorangegangenen Verbindungen stellt nur eine kleine Auswahl an besonders bevorzugten Produkten dar, sie soll keinesfalls limitierenden Charakter haben.

Die Heterooligomeren haben allgemein vorteilhafte Eigenschaften, da sie beispielsweise eine geringere Neigung zur Kristallisation und einer damit verbundenen Eintrübung zeigen. Ferner können sie über eine höhere Wasseraufnahme und Hydrolyserate schneller abgebaut werden.

Auf der anderen Seite ist diese schnellere Hydrolyserate dafür verantwortlich, daß die entsprechenden Oligomerprodukte sehr hydrolyseempfindlich sind und in den üblichen wasserhaltigen kosmetischen
Zubereitungen nicht stabil sind. Es ist daher notwendig, sie wasserfrei zu
formulieren. Eine vorteilhafte Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, ist die
getrennte Formulierung von wasserfreien AHA-Oligomeren gegebenenfalls mit geeigneten Hilfsstoffen und einer zweiten wasserhaltigen und die
für kosmetische Zubereitungen üblichen Hilfsstoffe enthaltenden Komponente. Beide Komponenten werden erst direkt vor der Anwendung zur
fertigen kosmetischen Zubereitung vermischt. Dies kann vorzugsweise mit
an sich bekannten Mischsystemen aus der (Medizin)-Technik geschehen,

wie z.B. Systemen zur Mischung von Knochenzementen, reaktiven Klebstoffen oder Abformmassen. Als Beispiel kann die dem Fachmann bekannte Doppel-Kammer-Spritze mit aufgesetztem Statikmischer genannt werden. Bei diesen Mischsystemen läßt sich auch das Mischungsverhältnis von Oligomerenphase zu wäßriger Phase einfach einstellen und variieren. So sind beispielsweise Mischungsverhältnisse von 1:10 bis 1:1 möglich. Geeignet sind beispielsweise auch Mischsysteme der Firma MIXPAC Systems AG.

10

15

5

Daher ist auch Gegenstand der Erfindung eine kosmetische Zubereitung bestehend aus einem gebrauchsfertigen Set aus zwei oder mehr getrennten Komponenten, dessen eine Komponente eine wasserfreie Formulierung von Oligomerprodukten nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, und als eine andere Komponente eine wasserhaltige kosmetische Formulierung, gegebenenfalls mit weiteren in solchen kosmetischen Zubereitungen üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, beinhaltet.

25

20

Der Vorteil der Verwendung der beschriebenen oligomeren Produkte besteht nun darin, daß es primär zu keiner starken pH-Wert Absenkung kommt, die die Haut irritieren könnte. Jedoch dann bei dem hydrolytischen Angriff an der oligomeren Struktur in situ werden nach und nach die monomeren AHA bzw. die aromatischen o-Hydroxysäuren freigesetzt, und diese können dann ihre bekannten vorteilhaften Effekte auf der Haut auslösen. Ferner kann dadurch natürlich eine größere Menge dieser als Depot für die freien Säuren dienenden Oligomeren eingearbeitet werden, so daß die Wirkung im Vergleich zur Verwendung der freien AHA erheblich verbessert ist.

Die Komponenten zur Formulierung der entsprechenden kosmetischen Zubereitungen können aus der Vielzahl der bekannten und bewährten Substanzen ausgewählt werden. Die oligomeren Ester der α-Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren lassen sich gut mit den üblichen hautpflegenden Komponenten und Hilfsmitteln mischen, wobei vorteilhafterweise auf eine wasserfreie Zubereitung zurückgegriffen wird.

5

10

15

20

25

30

35

Bei der getrennten Formulierung wird einerseits eine wasserfreie Formulierung der Oligomeren eventuell mit geeigneten Hilfs- oder Zusatzstoffen präpariert und andererseits eine aus den üblichen hautpflegenden Komponenten bestehende kosmetische Zubereitung. Beispielsweise können bei der Herstellung einer O/W-Creme die Oligomeren in der öligen Phase enthalten sein, die wäßrige Phase wird getrennt formuliert. Oder es ist auch möglich, eine Oligomerengemisch ohne jegliche Zusatzstoffe als eine Phase zu präparieren, in der zweiten wäßrigen Phase sind dann die restlichen, für eine hautpflegende Zubereitung üblichen Komponenten enthalten. Die zwei getrennten Phasen werden dann jeweils vor der Anwendung erst gemischt.

Eine Reihe von üblichen Komponenten bzw. Zusatzstoffen seien im folgenden aufgelistet:

Fettalkohole, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse, Emulgatoren wie z.B. Tegacid spezial, Teginacide, Tego Care (alle Th. Goldschmidt, Essen), Cremophore (BASF, Ludwigshafen), Emulgine (Henkel, Düsseldorf), Hostacerin DGS oder auch Hostaphat (Hoechst), gegebenenfalls Parfümöle, Niedrigalkohole, Glykole oder Polyole oder auch Verdickungsmittel, wie z.B. Kieselerde.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können die oligomeren Produkte in Mengen von etwa 5 bis nahezu 100 % enthalten, wobei auch die Anwendung der reinen Oligomersubstanz möglich ist. Der bevorzugte Gehalt an oligomeren Estern im Fertigprodukt beträgt 5 % bis 50%.

5

Ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeine Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

10

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

15

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen.

20

Beispiel 1

25

In einer üblichen Laborapparatur wurden unter Stickstoff und Rühren 4 Mol L-Lactid und 1 Mol Glycerin geschmolzen und dann innerhalb von 1 Stunde auf 190 °C erwärmt. Man ließ die Reaktion 5 h bei 188 - 192 °C laufen und füllte das Glycero-Oligo-Lactid-Produkt heiß ab. Als Katalysator war 0,5 % o-Phosphorsäure (bezogen auf die Lactidmenge) zugegeben worden.

Beispiel 2

5

10

20

25

30

35

In einer üblichen Laborapparatur wurden unter Stickstoff und Rühren

1 Mol Glycerin, 2 Mol L-Lactid und 1 Mol Glycolid innerhalb von einer

Stunde auf 195 °C erwärmt. Man ließ dann 5 Stunden reagieren und füllte
das Glycero-Oligo-Lactid-Co-Glycolid (1:2:1) heiß ab. Als Katalysator
wurde o-Phosphorsäure zugegeben, und zwar 0.5 %, bezogen auf Summe
der Lactid- und Glycolidmenge. Der Restgehalt an Glycerin beträgt ≤ 2 %.

Beispiel 3

Analog Beispiel 2 wurden 1 Mol Glycerin und 3 Mol Glycolid umgesetzt zu einem Glycero-Oligo-Glycolid. Als Katalysator wurde hier eine Sn-II-Chlorid-Lösung in Ether zugesetzt (7 ml einer Lösung von 2,5 g SnCl₂ in 1000 ml Ether).

Beispiel 4

In einer üblichen Laborapparatur wurden 1 Mol Ethylenglycol und 1,5 Mol DL-Milchsäure unter Stickstoff und Rühren schnell auf 150 °C und dann im Verlauf von 6 Stunden von 150 ° auf 200 °C hochgeheizt. Dann ließ man auf 150 °C abkühlen, evakuierte vorsichtig und vervollständigte den Umsatz bei 200 °C und 10 Torr. Nach 30 Minuten wurde das Produkt bei ca. 150 °C heiß abgefüllt.

Beispiel A

Herstellung einer Hautpflegecreme

5

Phase I:

Bei 60 °C werden Ethylenglycol-Oligolactid der Zusammensetzung 1:1,5 (Herstellung analog Beispiel 4) und Glycerin-Oligolactid der Zusammensetzung 1:5 (Herstellung analog Beispiel 1) im Verhältnis 40:60 homogen vermischt. Die Mischung wird bei dieser Temperatur in eine 10 ml-Kammer einer 1:1-Doppelkammerspritze gefüllt. Nach Abkühlung hat diese Mischung eine honigartige Konsistenz.

15

10

Phase II:

Die wäßrige Phase enthält:

20

25

3,0	%	Propandiol-1,2 (ArtNr. 107478)	(1)
1,2	%	Konservierungsmittel	(1)
0,25	%	Methyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz	
		(ArtNr. 106756)	(1)
2,0	%	TWEEN 80 (Emulgator)	(1)

Durch Zugabe von Polyacrylsäure-Natriumsalz wird die Viskosität der
Phase II der der Phase I bei Raumtemperatur angeglichen. Phase II wird
anschließend in die zweite Kammer der Doppelkammerspritze eingefüllt.
Die Doppelkammerspritze wird wie übliche verschlossen.

Bezugsquelle:

35

(1) Merck KGaA, Darmstadt

20

Patentansprüche

- Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α-Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen, wobei die entsprechende α-Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure während der Anwendung durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.
- Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die niedermolekularen Oligomeren durch Umsetzung der monomeren α-Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren oder auch deren reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder organischen Säuren erhält.
 - 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Homooligomere, bei deren Herstellung allein eine monomere α -Hydroxysäure oder aromatische o-Hydroxysäure verwendet wird, einsetzt.
- Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 man Heterooligomere, bei deren Herstellung mehrere verschiedene
 monomere α-Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren
 verwendet werden, einsetzt.
- 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise oligomere Umsetzungsprodukte von Milchsäure, Glykolsäure und/oder o-Salicylsäure bzw. ihre reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder organischen Säuren umgesetzt werden.

WO 98/44903 PCT/EP98/02013

- 15 -

- Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Oligomere mit einem mittleren Oligomerisierungsgrad bis zu etwa 30, vorzugsweise bis zu etwa 10 verwendet werden.
- 7. Niedermolekulare Oligomere enthaltend α-Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren, hergestellt durch Umsetzung der monomeren α-Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren oder deren reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder organischen Säuren, zur Verwendung in kosmetischen Formulierungen, wobei aus diesen Oligomeren während der Anwendung die entsprechende α-Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.
- Kosmetische Zubereitung bestehend aus einem gebrauchsfertigen Set aus zwei oder mehr getrennten Komponenten, dessen eine
 Komponente eine wasserfreie Formulierung von Oligomerprodukten nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, und als eine andere Komponente eine wasserhaltige kosmetische Formulierung, gegebenenfalls mit weiteren in solchen kosmetischen Zubereitungen üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, beinhaltet.

5

10

Intern. Ial Application No PCT/EP 98/02013

		1 0 17	
A. CLASSI IPC 6	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K7/48		
According to	o International Patent Classification(IPC) or to both national classifica	ation and IPC	
	SEARCHED		
Minimum do IPC 6	pocumentation searched (classification system followed by classification $A61\mbox{K}$	on symbols)	
	tion searched other than minimumdocumentation to the extent that su		
Electronic a	lata base consulted during the international search (name of data bas	se and, where practical, search te	rms used)
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication. where appropriate, of the rele	ovant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 20 237 A (BEIERSDORF) 5 De 1996 see page 4, line 63-68; claims 1-		1-5,7
X	EP 0 413 528 A (YU, R. AND VAN SC 20 February 1991 see claims 14-17,24	COTT, E.)	1-5,7
A	EP 0 671 162 A (YU, R. AND VAN SC 13 September 1995 see claim 1	OTT, E.)	1-5
X	US 5 399 353 A (BARTNIK, F. ET AL March 1995 cited in the application see claim 1	1,7	
	1		
	ner documents are listed in the continuation of box C.	χ Patent family members a	are listed in annex.
"A" docume	tegories of cited documents : ent defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance	cited to understand the princ	er the international filing date onflict with the application but ciple or theory underlying the
"E" earlier d	ocument but published on or after the international	invention "X" document of particular releva	ince: the claimed invention
filing da "L" docume:	nt which may throw doubts on priority claim(s) or	or cannot be considered to nen the document is taken alone	
citation	is cited to establish the publication date of another nor other special reason (as specified) and referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular releva cannot be considered to invo	olve an inventive step when the
other n	an reterring to an oral disclosure, use, exhibition or neans ent published prior to the international filing date but	ments, such combined with ments, such combination be in the art.	one or more other such docu- ling obvious to a person skilled
later th	actual completion of theinternational search	"&" document member of the san	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
		Date of mailing of the interna	tional search report
	8 July 1998	06/08/1998	
Name and m	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Beyss, E	

information on patent family members

Intern. (al Application No PCT/EP 98/02013

		,		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Patent document cited in search report	Publication date	F	Patent family member(s)	Publication date
DE 19520237 A	05-12-1996	WO	9638125 A	05-12-1996
EP 413528 A	20-02-1991	US	5091171 A	25-02-1992
		AT	13 01 87 T	15-12-1995
		AU	3311095 A	15-02-1996
		AU	66 0 917 B	13-07-1995
		AU	5913990 A	21-02-1991
		CA	2019273 A	15-02-1991
		DE	69023574 D	21-12-1995
		DK	413528 T	11-03-1996
		EP	0671162 A	13-09-1995
		ES	2081936 T	16-03-1996
		GR	3018157 T	29-02-1996
		MX	9203653 A	01-09-1992
		US	5702688 A	30-12-1997
		US	5547988 A	20-08-1996
		US	5670542 A	23-09-1997
		US	5674899 A	07-10-1997
		US	5643961 A	01-07-1997
		US	5648395 A	15-07-1997
		US	5643962 A	01-07-1997
		US	5643952 A	01-07-1997
		US	5656665 A	12-08-1997
		US	5677339 A	14-10-1997
		US	5650436 A	22-07-1997
		US	5637615 A	10-06-1997
		U\$	5643953 A	01-07-1997
		US	5654340 A	05-08-1997
		US	5677340 A	14-10-1997
		US	5674903 A	07-10-1997
		US	5716992 A	10-02-1998
		US	5648391 A	15-07-1997
		US	5652267 A	29-07-1997
		US	5650437 A	22-07-1997
		US	5656666 A	12-08-1997
		US	5648388 A	15-07-1997
		US	5650440 A	22-07-1997
		US	5670543 A	23-09-1997
		110	5643963 A	01-07-1997
		US US	5690967 A	25-11-1997

Information on patent family members

Intern dal Application No PCT/EP 98/02013

Patent document cited in search repo	rt	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 413528	Α		US	5684044 A	04-11-1997
			US	5681853 A	28-10-1997
			US	5561158 A	01-10-1996
			US	5554597 A	10-09-1996
			US	5654336 A	05-08-1997
			US	5385938 A	31-01-1995
EP 671162	Α	13-09-1995	US	5091171 A	25-02-1992
			AT	13 01 87 T	15-12-1995
			AU	3311095 A	15-02-1996
			AU	66 09 17 B	13-07-1995
			AU	5913990 A	21-02-1991
			CA	2019273 A	15-02-1991
			DE	69023574 D	21-12-1995
			DK	413528 T	11-03-1996
			EP	0413528 A	20-02-1991
			ES	2081936 T	16-03-1996
			GR	3018157 T	29-02-1996
			MX	9203653 A	01-09-1992
			US	5702688 A	30-12-1997
			US	5547988 A	20-08-1996
			US	5670542 A	23-09-1997
			US	5674899 A	07-10-1997
			US	5643961 A	01-07-1997
			US	5648395 A	15-07-1997
			US	5643962 A	01-07-1997
			US	5643952 A	01-07-1997
			US	56 5 6665 A	12-08-1997
			US	5677339 A	14-10-1997
			US	56 5 0436 A	22-07-1997
			US	5637615 A	10-06-1997
			US	5643953 A	01-07-1997
			US	56 5 4340 A	05-08-1997
			US	5677340 A	14-10-1997
			US	5674903 A	07-10-1997
			US	5716992 A	10-02-1998
			US	5648391 A	15-07-1997
			US	5652267 A	29-07-1997
			US	5650437 A	22-07-1997
			US	5656666 A	12-08-1997

Imormation on patent family members

Interna al Application No PCT/EP 98/02013

Patent document cited in search repor	t	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 671162	Α		US	5648388 A	15-07-1997
			US	5650440 A	22-07-1997
			US	5670543 A	23-09-1997
			US	5643963 A	01-07-1997
			US	5690967 A	25-11-1997
			US	5684044 A	04-11-1997
			US	5681853 A	28-10-1997
			US	5561158 A	01-10-1996
			US	5554597 A	10-09-1996
			US	5654336 A	05-08-1997
			US	5385938 A	31-01-1995
US 5399353	А	21-03-1995	DE	3620685 A	23-12-1987
			DE	3780525 A	27-08-1992
			EP	0250994 A	07-01-1988
			ES	2053469 T	01-08-1994
			JP	63003865 A	08-01-1988

Intern. raies Aktenzeichen
PCT/EP 98/02013

A. KLASS	IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES									
IPK 6										
			•							
Nach der In	Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK									
	RCHIERTE GEBIETE		-							
	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb	ole)								
IPK 6	A61K									
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoffgehörende Veröffentlichungen, so	oweit diese unter die recherchierten Gebiete f	allen							
			anor.							
Während de	er internationalen Boshershe konsultierte alektronische Detenhank (A	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·								
Walletiu us	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (f	Name der Datenbank und evil. verwendete S	uchbegriffe)							
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN									
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.							
l _x	DE 105 20 227 A (BETERSDORE) E 1	0	4 12 97							
^	DE 195 20 237 A (BEIERSDORF) 5. [Dezember	1-5,7							
	1996 siehe Seite 4, Zeile 63-68; Anspr	allaha 1 4								
i i	Stelle Sette 4, Zette 05-00, Alispi	ruche 1-4								
X	EP 0 413 528 A (YU, R. AND VAN SO	^^TT F)	1-5,7							
"	20. Februar 1991	3011, [1 3, /							
	siehe Ansprüche 14-17,24									
Α	EP 0 671 162 A (YU, R. AND VAN SO	COTT. E.)	1-5							
	13. September 1995									
	siehe Anspruch 1									
l . <u>.</u>										
Χ	US 5 399 353 A (BARTNIK, F. ET AL) 21.	1,7							
	März 1995									
	in der Anmeldung erwähnt									
	siehe Anspruch 1									
		1								
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie								
	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach demi								
	ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist	oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht v Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur z	zum Verständnis des der							
"E" älteres l	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist	Erfindung zugrundeliegenden Prinzips o Theorie angegeben ist	der der ihr zugrundeliegenden							
	dedatum veröffentlicht worden ist ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut kann allein aufgrund dieser Veröffentlich								
echoin	an zu lassan, odor durch die das Veröffentlichungsdatum sinse		to a second second							
	en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeut kann nicht als auf erfinderischer Tätigke	ung; die beanspruchte Erfindung i it beruhend betrachtet							
	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,	werden, wenn die Veröffentlichung mite Veröffentlichungen dieser Kategorie in V	iner oder mehreren anderen							
eine Be "P" Veröffer	enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach	diese Verbindung für einen Fachmann n	aheliegend ist							
dem be	eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben F	Patentfamilie ist							
Datum des A	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reci	nerchenberichts							
20	0 1.14 1000	/ /								
28	8. Juli 1998	06/08/1998								
Name und P	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter								
	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	2010								
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,	D								
	Fax: (+31-70) 340-3016	Beyss, E								

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna ales Aktenzeichen
PCT/EP 98/02013

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19520237 A	05-12-1996	MO	9638125 A	05-12-1996
EP 413528 A	20-02-1991	US	5091171 A	25-02-1992
		AT	13 01 87 T	15-12-1995
		AU	3311095 A	15-02-1996
		AU	660917 B	13-07-1995
		AU	5913990 A	21-02-1991
		CA	2019273 A	15-02-1991
		DE	69023574 D	21-12-1995
		DK	413528 T	11-03-1996
		EP	0671162 A	13-09-1995
		ES	2081936 T	16-03-1996
		GR	3018157 T	29-02-1996
		MX	9203653 A	01-09-1992
		US	5702688 A	30-12-1997
		US	5547988 A	20-08-1996
		US	5670542 A	23-09-1997
		US	5674899 A	07-10-1997
		US	5643961 A	01-07-1997
		US	5648395 A	15-07-1997
		US	5643962 A	01-07-1997
		US	5643952 A	01-07-1997
		US	5656665 A	12-08-1997
		US	5677339 A	14-10-1997
		US	5650436 A	22-07-1997
		US	5637615 A	10-06-1997
		ÜS	5643953 A	01-07-1997
		ÜS	5654340 A	05-08-1997
		US	5677340 A	14-10-1997
		ÜS	5674903 A	07-10-1997
		ÜS	5716992 A	10-02-1998
		US	5648391 A	15-07-1997
		ÜS	5652267 A	29-07-1997
		US	5650437 A	22-07-1997
		ÜS	5656666 A	12-08-1997
		US	5648388 A	15-07-1997
		US	5650440 A	22-07-1997
		US	5670543 A	23-09-1997
		US	5643963 A	01-07-1997
		ÜŞ	5690967 A	25-11-1997

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna ales Aktenzeichen
PCT/EP 98/02013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		1itglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 413528 A		US	5684044 A	04-11-1997
		US	5681853 A	28-10-1997
		US	5561158 A	01-10-1996
		US	5554597 A	10-09-1996
		US	5654336 A	05-08-1997
		US	5385938 A	31-01-1995
EP 671162 A	13-09-1995	US	5091171 A	25-02-1992
		AT	130187 T	15-12-1995
		AU	3311095 A	15-02-1996
		AU	660917 B	13-07-1995
		AU	5913990 A	21-02-1991
		CA	2019273 A	15-02-1991
		DE	69023574 D	21-12-1995
		DK	413528 T	11-03-1996
		EP	0413528 A	20-02-1991
		ES	2081936 T	16-03-1996
		GR	3018157 T	29-02-1996
		MX	9203653 A	01-09-1992
		US	5702688 A	30-12-1997
		US	5547988 A	20-08-1996
		US	5670542 A	23-09-1997
		US	5674899 A	07-10-1997
		US	5643961 A	01-07-1997
		US	5648395 A	15-07-1997
		US	5643962 A	01-07-1997
		US	5643952 A	01-07-1997
		US	5656665 A	12-08-1997
		US	5677339 A	14-10-1997
		US	5650436 A	22-07-1997
		ÜS	5637615 A	10-06-1997
		ÜS	5643953 A	01-07-1997
		US	5654340 A	05-08-1997
		US	5677340 A	14-10-1997
		US	5674903 A	07-10-1997
		US	5716992 A	10-02-1998
		US	5648391 A	15-07-1997
		US	5652267 A	29-07-1997
		US	5650437 A	22-07-1997
		US	5656666 A	12-08-1997

Interna ales Aktenzeichen
PCT/EP 98/02013

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 671162 A		US 5648388 // US 5650440 // US 5670543 // US 5643963 // US 5690967 // US 5684044 // US 5681853 // US 5561158 // US 5554597 // US 5654336 // US 5385938 //	22-07-1997 23-09-1997 23-09-1997 25-11-1997 25-11-1997 28-10-1997 28-10-1996 29-10-1996 29-10-1996 20-08-1997
US 5399353 A	21-03-1995	DE 3620685 A DE 3780525 A EP 0250994 A ES 2053469 T JP 63003865 A	27-08-1992 07-01-1988 01-08-1994